



Title	褐色細胞腫および傍神経節腫に対する[131I] metaiodobenzylguanidineを用いた核医学治療におけるFDG-PETの有用性に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	竹中, 淳規
Description	配架番号 : 2836
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15902号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/92109
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	TAKENAKA_Junki_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 竹中 淳規

学位論文題名

褐色細胞腫および傍神経節腫に対する^[131I] metaiodobenzylguanidine を用いた核医学治療における FDG-PET の有用性に関する研究

(Study on the usefulness of FDG-PET in pheochromocytoma and paraganglioma treated with ^[131I] metaiodobenzylguanidine)

要旨

【背景と目的】褐色細胞腫および傍神経節腫（pheochromocytoma/paraganglioma: PPGL）はカテコラミンを分泌する稀な神経内分泌腫瘍である。褐色細胞腫は副腎髄質から発生する腫瘍、傍神経節腫は副腎外組織から発生する腫瘍として区別される。転移性もしくは切除不能な PPGL に対する全身療法として ^[131I]MIBG 治療は第一選択となっているが、治療効果や予後の予測因子といった基礎的な情報ですら未だ十分ではない。

^[18F]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) は全身の糖代謝をイメージングすることで悪性腫瘍の原発巣の評価や転移巣の検索を目的として日常診療で広く用いられている。FDG-PET の解析において、糖代謝の強さの指標である SUVmax のほかに、腫瘍全体の糖代謝を反映した指標である metabolic tumor volume (MTV) や total lesion glycolysis (TLG) が用いられている。PPGL においても他の悪性腫瘍と同様に、FDG-PET は予後予測および治療効果判定に有用であることが推測されるが、我々が調べ得た限りそのような報告はいまだない。北海道大学病院の核医学診療科で^[131I]MIBG 治療を行った症例データを使用し、第 1 章では FDG-PET の予後予測における有用性、第 2 章では治療効果判定における有用性を検討した。

第 1 章

【対象と方法】2001 年 1 月 1 日から 2020 年 12 月 31 日までの間に北海道大学病院で^[131I]MIBG 治療を行い、1 か月以上フォローアップを行うことができた切除不能もしくは転移を有する PPGL 患者 28 名を対象とした。予後を調べることができなかった 1 名、治療前の画像を解析できなかった 2 名を除外し、25 名で解析を行った。

SUVmax、MTV、TLG を算出し、各中央値で 2 群に分けた後に log-rank 検定を用いて全生存期間を比較した。また、年齢、性別、診断(褐色細胞腫か傍神経節腫)、転移の部位、^[131I]MIBG 治療前の化学療法歴および骨転移への外照射歴、SUVmax、MTV、TLG、尿中カテコラミン値について予後との関連を単変量 Cox 回帰分析により統計学的に検討した。

【結果】フォローアップ期間の中央値は 42 ヶ月（範囲 2-136 ヶ月）であった。全生存期間の中央値は 63 ヶ月であった。13 人が観察期間中に死亡し、残る 12 人は生存していた。全体の 5 年生存率は 56.0%であった。

SUVmax (≥ 7.81 vs. < 7.81) では、高値群で全生存期間が短い傾向が見られたものの、有意な差は見られなかった ($p=0.19$)。MTV 高値群 ($\geq 2.25 \times 10$ vs. $< 2.25 \times 10$ mL)、TLG 高値群 ($\geq 1.90 \times 10^3$ vs. $< 1.90 \times 10^3$ mL) では、それぞれ低値群に対して全生存期間が有意に短かった ($p=0.049$)。単変量 Cox 回帰分析では MTV (ハザード比=1.004、 $p=0.029$)、尿中ドパミン (ハザード比=1.020、 $p=0.022$)、骨

転移への外照射歴（ハザード比=7.95、 $p=0.0018$ ）は予後と有意に関連していた。

【考察】MTV、TLGが高い値である症例で予後不良であったが、単純に腫瘍体積が多いために予後不良であったことに加え、腫瘍量に比し相対的に治療放射エネルギーが不足しており、予後不良に繋がった可能性がある。

【結論】 $[^{131}\text{I}]$ MIBG 治療における切除不能もしくは転移性の PPGL において、FDG-PET による体積指標である MTV が予後予測因子として有用である可能性が示唆された。

第 2 章

【対象と方法】第 1 章で解析対象であった症例 25 人から 1 回目の治療後 6 か月以内の FDG-PET を解析できなかった 1 人、2 回目の FDG-PET の前に他の治療を受けた 2 人、尿中カテコラミンを測定できなかった 2 人を除外し、最終的に 20 人を解析した。

第 1 章と同様の方法で、 $[^{131}\text{I}]$ MIBG 治療前後 FDG-PET は相互に参照しながら $[^{131}\text{I}]$ MIBG 治療前後のそれぞれの SUVmax、MTV、TLG を算出した。完全奏効（CR）、部分寛解（PR）、病勢安定（SD）、病勢進行（PD）を FDG-PET により判定した。2 回目の PET で SUVmax においては 1 回目の PET で閾値以上の集積が背景組織以下の集積に低下した症例、MTV および TLG においては 0 に低下した症例は、それぞれ CR_{SUV} 、 CR_{MTV} 、 CR_{TLG} に分類した。SUVmax では PR_{SUV} は 25% 以上の減少、 PD_{SUV} は 25% 以上の増加、 SD_{SUV} は -25% ~ +25% の変化と定義した。MTV では PR_{MTV} は 30% 以上の減少、 PD_{MTV} は 30% 以上の増加、 SD_{MTV} は -30% から +30% の間の変化と定義された。TLG では PR_{TLG} は 75% 以上の減少、 PD_{TLG} は 75% 以上の増加、 SD_{TLG} は -75% から +75% の間の変化と定義した。治療前の半定量的指標 (SUVmax、MTV、TLG) が 0 であった場合は治療後も半定量的指標 (SUVmax、MTV、TLG) が 0 であった場合を SD、閾値を超える病変が出現した場合を PD と判定した。

PD 群と非 PD 群に分け、log-rank 検定を用いて全生存期間を比較した。また、年齢、性別、診断(褐色細胞腫か傍神経節腫)、転移の部位、 $[^{131}\text{I}]$ MIBG 治療前の化学療法歴、 $[^{131}\text{I}]$ MIBG 治療前の外照射歴、SUVmax、MTV、TLG、24 時間蓄尿による尿中カテコラミン値と治療反応性 (PD 群と非 PD 群) の関係について単変量ロジスティック回帰分析で評価をした。

【結果】フォローアップ期間の中央値は 55.5 ヶ月（範囲 2-136 ヶ月）であった。全生存期間の中央値は未到達であった。死亡は 9 人、生存者は 11 人であった。全体の 5 年生存率は 51.5% であった。

MTV または TLG による治療効果判定では PD 群と比較して非 PD 群で全生存期間は有意に長かった ($p=0.014$) が、SUVmax による治療効果判定では PD 群と非 PD 群の全生存期間に有意な差を認めなかった ($p=0.49$)。さらなる解析では MTV と TLG による治療反応性評価と他の臨床情報との関係性を解析したところ、尿中ドパミン値が治療反応不良と有意に関連していた (オッズ比=1.002、 $p=0.029$)

【考察】MTV と TLG による治療反応性評価が予後と関係していた。日常診療で行われている FDG-PET による視覚的評価に対して客観的な根拠を与える結果であったと考えられる。本邦においては CT で使用されるヨード造影剤は PPGL に対してカテコラミン過剰放出によるクレーゼを誘発するため原則禁忌とされており、FDG-PET ではこのリスクを負うことなく、治療効果判定をできることが有利な点と考えられる。

【結論】 $[^{131}\text{I}]$ MIBG 治療における切除不能もしくは転移性の PPGL において、FDG-PET による体積指標である MTV と TLG による治療反応性評価は、治療後の全生存期間と関連していることが示された。